

Untersuchungen zur Beeinflußbarkeit der Blutgerinnung nach rektaler Thrombin-Verabreichung

von

Inge Frohn

aus

Ravensburg

1970

1971 ~~19~~ 472



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548828_0070

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Untersuchungen zur Beeinflußbarkeit der Blutgerinnung nach rektaler Thrombin-Verabreichung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Inge Frohn

aus

Ravensburg

Gedruckt mit der Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. L. Demling

Untersuchungen zur Beeinflussbarkeit der Blutgerinnung nach rektaler Thrombin-Vorbehandlung

in Auftrag gegeben von

der Fakultät für Medizinische Wissenschaften

der Universität Erlangen-Nürnberg

an der Medizinischen Fakultät

Prof. Dr. L. Demling



Dekan: Prof.Dr.H.Valentin

Referent: Prof.Dr.L.Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 25.6.1970

Inge Fiedler

Dr.

Demling

MEINEN LIEBEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG UND METHODIK	1
ERGEBNISSE	3
DISKUSSION	6
ZUSAMMENFASSUNG	9
LITERATURVERZEICHNIS	10

Bei der Behandlung von Blutungsübeln und von lokalen Blutungen wird das System der Blutgerinnung durch Zufuhr von Gerinnungsfaktoren aktiviert. Hauptsächlich das erstmals von SEEGER (9) isolierte Thrombin wird dazu verwendet. Standardisiertes handelsübliches Thrombin kann lokal, parenteral und peroral gegeben werden. Über die rektale Applikation von Thrombin sind bisher keine Untersuchungen bekannt.

In der vorliegenden Arbeit soll geklärt werden, ob sich die Blutgerinnung durch rektale Applikation von Thrombin beeinflussen läßt.

METHODIK

In drei Versuchsreihen untersuchten wir 60 Patienten. Als Probanden wählten wir Klinikpatienten ohne Erkrankungen des Magen-Darmtraktes, der Leber oder des Blutgerinnungssystems.

In der ersten Versuchsreihe (I) erhielten 30 Probanden je 3200 E Thrombin rektal.

In der zweiten Versuchsreihe (II) erhielten 20 Probanden je 6400 E Thrombin rektal.

Parallel dazu gaben wir 10 Probanden je 100 ml 0,95% NaCl-Lösung als Leerversuch (III).

Als Thrombin verwendeten wir das Handelspräparat Velyn^R, das außer reinem Rinder-Thrombin noch Phosphatpuffer,

Laktose und einen serotoninähnlichen Vasokonstriktor enthält. Die angegebenen Mengen wurden in 100 ml 0,95% NaCL-Lösung gelöst.

Die nüchternen und abgeführten Patienten erhielten die genannten Lösungen rektal.

Venenblut für Gerinnungsuntersuchungen wurde vor Applikation des Klysmas, sowie nach 15, 30 und 60 Minuten entnommen.

Als Parameter für die Gerinnungsaktivität wählten wir:

1. Heparinrekalzifizierungszeit nach Marbet und Winterstein (6).
2. Plasmathrombinzeit nach Jürgens (5).

Als Rechenmethoden benutzen wir:

1. Wilcoxon-Test: Signifikanzrechnung (12)
2. Mittelwertsrechnung: arithmetisches Mittel

ERGEBNISSE

Die Gerinnungsuntersuchungen ergaben für die drei Gruppen folgende Resultate:

I. Tab.1 und Abb. 1 zeigen die errechneten Mittelwerte mit Standardabweichung der Heparinrekalzifizierungszeit für die Gruppe I vor und nach Gabe von 3200 E Thrombin: Wir fanden 15 Minuten nach Thrombinapplikation eine Verkürzung der Heparinrekalzifizierungszeit auf einen Mittelwert von 112,25 Sekunden gegenüber einem Ausgangswert von 127,43 Sekunden. Weitere 15 Minuten später war der Mittelwert auf 105,81 Sekunden verkürzt. Nach insgesamt 60 Minuten ergab sich ein Mittelwert von 120,86 Sekunden, also wieder eine Verlängerung. Dieser Wert ist aber gegenüber dem Ausgangswert noch verkürzt.

Die Mittelwertszeiten für 15 Minuten und 30 Minuten unterscheiden sich jeweils signifikant verkürzt von dem Ausgangsmittelwert (Tab.2).

Bei einigen Probanden sahen wir ausgeprägte Abweichungen: In vier Fällen verkürzte sich die Heparinrekalzifizierungszeit kontinuierlich bis 60 Minuten nach Versuchsbeginn, in einem Fall war sie zu allen Meßzeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert verlängert.

Tab.3 und Abb. 2 zeigen die errechneten Mittelwerte mit Standardabweichung der Plasmathrombinzeit für die Gruppe I vor und nach Gabe von 3200 E Thrombin: Wir fanden 15 Minuten nach Thrombinapplikation eine Verkürzung der Plasmathrombinzeit auf einen Mittelwert von 11,57 Sekunden gegenüber einem Ausgangswert von 11,92 Sekunden, weitere 15 Minuten später war der Mittelwert auf 11,75 Sekunden angestiegen. Nach insgesamt 60 Minuten ergab sich ein Mittel-

	0'	15'	30'	60'
n	63	63	63	63
$\bar{x}$	127,43	112,25	105,81	120,86
s	24,18	21,39	22,02	30,54
$\bar{s}$	6,09	5,39	5,55	7,69

Tab.:1 Mittelwerte der Heparinrekalzifizierungszeit nach rektaler Thrombingabe von 3200 E Thrombin.
n= Anzahl der Fälle, s= Standardabweichung
 $\bar{x}$ = Mittelwert $\bar{s}$ = 95 % Vertrauensgrenze

	15'	30'	60'
n	30	30	30
S	- 22	- 18	- 158,5
p	<0,001	<0,001	>0,05

Tab.:2 Zeichen-Rangsummen-Test für gleichartige Paare (Wilcoxon)
(Heparinrekalzifizierungszeit: 3200 E Thrombin)
n= Stichprobenumfang, S= Rangsumme
p= Irrtumswahrscheinlichkeit

	0'	15'	30'	60'
n	30	30	30	30
$\bar{x}$	11,92	11,57	11,75	12,16
s	1,71	1,86	1,87	1,97
$\bar{s}$	0,64	0,69	0,69	0,73

Tab.:3 Mittelwerte der Plasmathrombinzeit
nach rektaler Thrombingabe von
3200 E Thrombin.
n= Anzahl der Fälle, $\bar{s}$ = Standardabweichung
 $\bar{x}$ = Mittelwert $\bar{s}$ = 95 % Vertrauensgrenze

	15'	30'	60'
n	19	25	25
S	- 44	- 124,5	130,5
p	0,05	0,05	0,05

Tab.:4 Zeichen-Rangsummen-Test für gleichartige
Paare (Wilcoxon)
(Plasmathrombinzeit: 3200 E Thrombin)
n= Stichprobenumfang, S= Rangsumme
p= Irrtumswahrscheinlichkeit

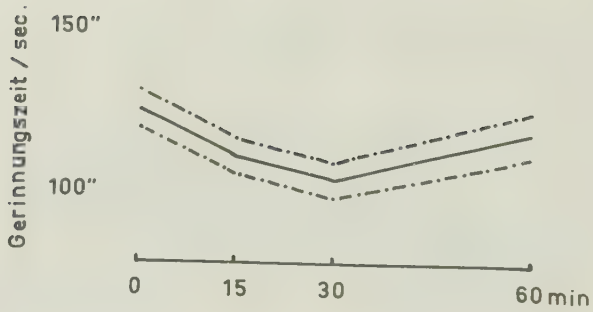


Abb.: 1 Mittelwertskurve der Heparinrekalkifizierungszeit mit 3200 E Thrombin

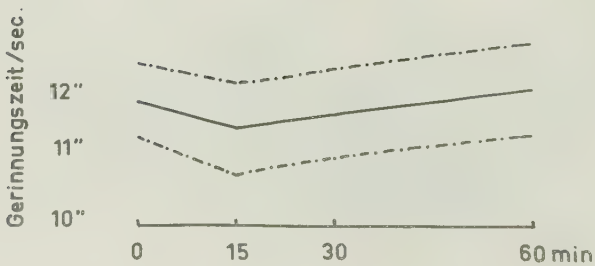


Abb.: 2 Mittelwertskurve der Plasmathrombinzeit mit 3200 E Thrombin

wert von 12,16 Sekunden, also eine Verlängerung gegenüber dem Ausgangswert.

Die Mittelwertszeit für 15 Sekunden unterscheidet sich signifikant verkürzt von dem Ausgangsmittelwert (Tab.4).

II. Tab.5 und Abb.3 zeigen die errechneten Mittelwerte mit Standardabweichung der Heparinrekalzifizierungszeit für die Gruppe II vor und nach Gabe von 6400 E Thrombin:

Wir fanden 15 Minuten nach Thrombinapplikation eine Verkürzung der Heparinrekalzifizierungszeit auf einen Mittelwert von 116,35 Sekunden gegenüber dem Ausgangswert von 137,0 Sekunden. Weitere 15 Minuten später war der Mittelwert auf 102,93 Sekunden verkürzt. Nach insgesamt 60 Minuten ergab sich ein Mittelwert von 126,75 Sekunden, also wieder eine Verlängerung. Dieser Wert ist aber gegenüber dem Ausgangswert noch verkürzt.

Die Mittelwertszeiten für 15 Minuten, 30 Minuten und 60 Minuten unterscheiden sich jeweils signifikant verkürzt von dem Ausgangsmittelwert (Tab.6).

Auch nach dieser Dosierung sahen wir bei einigen Probanden ausgeprägte Abweichungen: In zwei Fällen verkürzte sich die Heparinrekalzifizierungszeit kontinuierlich bis 60 Minuten nach Versuchsbeginn, in einem Fall war sie zu keinem Meßzeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert verkürzt.

Tab.7 und Abb.4 zeigen die errechneten Mittelwerte mit Standardabweichung der Plasmathrombinzeit nach Gabe von 6400 E Thrombin: Wir fanden nach 15 Minuten und 30 Minuten keine Veränderung der Plasmathrombinzeit. Nach 60 Minuten war der Mittelwert auf 13,23 Sekunden angestiegen, also eine Verlängerung gegenüber einem Ausgangswert von 12,99

	0'	15'	30'	60'
n	40	40	40	40
$\bar{x}$	137	116,35	102,93	126,75
s	27,01	17,79	15,34	27,68
$\bar{s}$	8,64	5,70	4,91	8,86

Tab.:5 Mittelwerte der Heparinrekalzifizierungszeit nach rektaler Thrombingabe von 6400 E Thrombin.
 n = Anzahl der Fälle, s = Standardabweichung
 $\bar{x}$ = Mittelwert $\bar{s}$ = 95 % Vertrauensgrenze

	15'	30'	60'
n	20	20	15
S	- 15,5	0	24
p	< 0,01	< 0,01	< 0,05

Tab.:6 Zeichen-Rangsummen-Test für gleichartige Paare (Wilcoxon)
 (Heparinrekalzifizierungszeit: 6400 E Thrombin)
 n = Stichprobenumfang, S = Rangsumme
 p = Irrtumswahrscheinlichkeit

	0'	15'	30'	60'
n	20	20	20	20
$\bar{x}$	12,99	12,92	12,95	13,23
s	1,13	1,03	1,04	1,18
$\bar{s}$	0,53	0,48	0,49	0,56

Tab.:7 Mittelwerte der Plasmathrombinzeit
nach rektaler Thrombingabe von
6400 E Thrombin.

n= Anzahl der Fälle, s= Standardabweichung
 $\bar{x}$ = Mittelwert $\bar{s}$ = 95 % Vertrauensgrenze

	15'	30'	60'
n	14	14	16
S	- 49,5	- 49,5	38,5
p	>0,05	>0,05	>0,05

Tab.:8 Zeichen-Rangsummen-Test für gleichartige
Paare (Wilcoxon)

(Plasmathrombinzeit: 6400 E Thrombin)

n= Stichprobenumfang, S= Rangsumme

p= Irrtumswahrscheinlichkeit

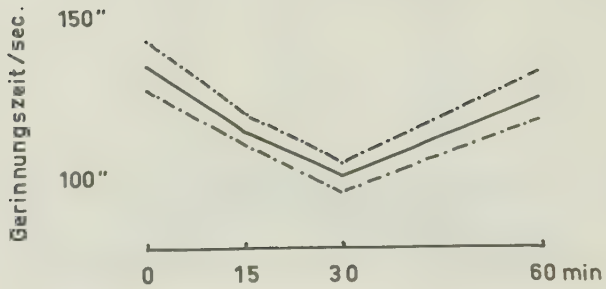


Abb.: 3 Mittelwertskurve der Heparinrekalkifizierungszeit mit 6400 E Thrombin

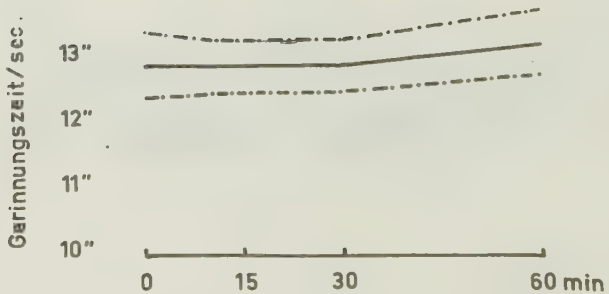


Abb.: 4 Mittelwertskurve der Plasmathrombinzeit mit 6400 E Thrombin

Sekunden.

Die Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant (Tab.8).

III. Im Leerversuch fanden wir nach Applikation des Lösungsmittels ohne Thrombin zu keiner Zeit eine signifikante Änderung der Heparinrekalzifizierungszeit (Tab.9,10).

	0'	15'	30'	60'
n	10	10	10	10
$\bar{x}$	132,5	132,0	132,0	132,7
s	12,75	13,08	12,74	12,32
$\bar{s}$	9,11	9,35	9,1	8,8

Tab.:9 Mittelwerte der Heparinrekalzifizierungszeit nach Verabreichung von Klysma ohne Thrombin.
n= Anzahl der Fälle, s= Standardabweichung
 $\bar{x}$ = Mittelwert $\bar{s}$ = 95 % Vertrauensgrenze

	15'	30'	60'
n	3	5	7
S	- 1,5	7,5	13
p	0	0	0

Tab.:10 Zeichen-Rangsummen-Test für gleichartige Paare (Wilcoxon)
(Leerversuch: Klysma ohne Thrombin)
n= Stichprobenumfang, S= Rangsumme
p= 0 = nicht signifikant

DISKUSSION

Um die Wirkung rektal verabreichten Thrombins auf die Gerinnungsaktivität im strömenden Blut zu prüfen, wählten wir die Heparinrekalzifizierungszeit nach Marbet und Winterstein (6) und die Plasmathrombinzeit nach Jürgens (5). Die Heparinrekalzifizierungszeit ist eine empfindliche Methode zur Messung der Summe aller Gerinnungsvorgänge, die auch geringe Partialdefekte manifest werden läßt. Die Plasmathrombinzeit dagegen erfaßt vorwiegend die zweite Phase der Gerinnung, die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin.

Bei unserer Versuchsanordnung fanden wir nach rektaler Thrombinapplikation eine dosisabhängige Beeinflussung der Heparinrekalzifizierungszeit und der Plasmathrombinzeit im Kubitalvenenblut.

Rektale Verabreichung des Lösungsmittels ohne Thrombin veränderte die Gerinnungsaktivität des Blutes nicht.

Als Ursache für die Veränderung im Gerinnungssystem muß demnach eine Absorption des Thrombinmoleküls oder seiner Spaltprodukte durch die Dickdarmschleimhaut angenommen werden. Auch eine Persorption im Sinne Volckheimers (11) ist zu diskutieren.

Ob das Thrombinmolekül unverändert aus dem Darmlumen in die Blutbahn gelangt, ist nach unserer Versuchsanordnung nicht zu entscheiden. Es wäre zunächst daran zu denken, weil Spaltprodukte des Thrombins keine gerinnungsfördernde Eigenschaft mehr haben (2). Andererseits sind gerinnungsaktive Thrombinfragmente vielleicht in der Lage, über eine Thrombinneubildung im Gewebe eine Aktivierung des Gerinnungssystems zu bewirken (13).

Eine Beeinflussung der Blutgerinnung läßt sich auch bei intraperitonealer und intraduodenaler Applikation von Thrombin nachweisen (4). Wird ein Gemisch mehrerer Gerinnungsfaktoren per Sonde in den Darm von Säuglingen gebracht, so resultiert ebenfalls eine Beschleunigung der Blutgerinnung (3). Therapeutisch wird vielfach Schluckthrombin bei Blutungen des oberen Verdauungstraktes verwendet (1).

Gegenüber der peroralen und intraduodenalen Anwendung hat die beschriebene Methode den Vorteil eines neutralen pH am Applikationsort. Das neutrale Milieu entspricht dem Wirkungsoptimum von Thrombin (7,8,10).

Auffällig ist unter unseren Befunden das unterschiedliche Verhalten von Heparinrekalzifizierungszeit und Plasmathrombinzeit. Während die Heparinrekalzifizierungszeit nach Verdoppelung der rektalen Thrombindosis ausgeprägter verkürzt wird, findet sich für die Plasmathrombinzeit nach Steigerung der Thrombindosis eine Verlängerung. Diese Verlängerung ist statistisch nicht signifikant, es ist aber aus den Zahlenwerten jedenfalls ersichtlich, daß die in Analogie zur Heparinrekalzifizierungszeit erwartete Verkürzung ausbleibt.

Wenn also nach Steigerung der Thrombindosis die Summe der Gerinnungsvorgänge verkürzt ist, wobei gleichzeitig die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin verlängert wird, so deuten diese Befunde auf eine beginnende Fibrinogenverminderung hin. Diese beginnende Fibrinogenverminderung ist durch die Steigerung der intravasalen Gerinnung erklärbar, also Zeichen eines vermehrten Fibrinogenverbrauchs.

Für die therapeutischen Konsequenzen, die sich aus unseren Befunden ergeben, ist zu berücksichtigen, daß es sich bei den angegebenen Daten um Mittelwerte handelt; im Einzelfall läßt sich die Wirkung rektal verabreichten Thrombins auf das Gerinnungssystem nicht vorhersagen.

Die nachweisbare Verlängerung der Heparinrekalzifizierungszeit nach Thrombinzufuhr bei einzelnen Probanden zwingt zu Vorsicht bei einem derartigen Eingriff in das Gleichgewicht des Gerinnungssystems.

Insbesondere läßt sich aus unseren Befunden ableiten, daß es nicht unbedenklich ist, die Thrombinzufuhr beliebig zu steigern. Mit der Möglichkeit eines rebound-effect ist zu rechnen.

ZUSAMMENFASSUNG

Rektale Applikation von Thrombin bei 50 Probanden ohne vorher nachweisbare Störung der Blutgerinnung zeigte eine dosisabhängige Wirkung auf die Heparinrekalkifizierungszeit und auf die Plasmathrombinzeit. Es wird daraus auf eine Absorption von Thrombin oder Thrombinfragmenten durch die Dickdarmschleimhaut geschlossen. Die Befunde werden mit der Literatur verglichen. Therapeutische Möglichkeiten und Grenzen der Applikationsform werden besprochen.

LITERATUR

1. DEMLING, L.: Moderne Therapie der Verdauungskrankheiten,
Georg-Thieme-Verlag, Stgt. 1961, 39
2. DEUTSCH, E.: Blutgerinnungsfaktoren, Franz-Danike Verlag,
Wien, 1955
3. GÖLTNER, E.; STRÖDER, J.: Zur Frage einer enteralen
Resorption von Gerinnungsfaktoren im frühen
Säuglingsalter
Wien. klin. Wschr. 78, 695, 1966
4. HOMANN, B., OTTENJANN, R.: unveröffentlicht
5. JÜRGENS, J.: Über das Verhalten antithrombotischer Sub-
stanzen bei Erkrankungen der Leber.
Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 67, 1952
6. MARBET, R., WINTERSTEIN, A.: Der Heparintoleranztest;
Mitteilung über Probleme der Blutgerinnung
Ärztliche Forsch. 9, I/460, 1955
7. OTTENJANN, R.; TOMATIS, H., STEGER, W.: Zur Wirksamkeit von
Schluckthrombin, Med. klin. 62, 1751, 1967
8. PRICHARD, M. H.: A general method for estimating the
properties of anacids. Gut. 8, 73, 1967
9. SEEGER, W. H.: Prothrombin, Harvard Univers. Press,
Cambridge (Mass.) 1962
10. USTERI, C., MATTER, M., KOLLER, F.: Experiment. Beitrag zur
Thrombintherapie der akuten Magenblutung.
Schweiz. Med. Wschr. 83, 674, 1953
11. VOLKHEIMER, G.: Durchlässigkeit der Darmschleimhaut für
großkorpuläre Elemente. Zschr. für
Gastroenterologie 2, 57, 1963
12. WEBER, E.: Grundriss der biol. Statistik, 512, 1967
13. WITTE, S.: Über die Blutgerinnung, Med. Grundlagenforsch.
Bd. II, Georg-Thieme-Verlag, Stgt. 1960

Für die Überlassung des Themas sei Herrn Priv.Doz.
Dr.R.Ottenjann, für die Inanspruchnahme des Labors
sei der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen
und ihrem Leiter Herrn Prof.Dr.L.Demling gedankt.

LEBENS LAUF

Am 7.2.1943 wurde ich als Tochter des Dr. med. Kurt Frohn, Facharzt für Hals-Nasen-Ohren, und seiner Ehefrau Pia, geborene Schweitzer, in Ravensburg geboren.

Von 1950-54 besuchte ich die Grundschule des Schulschwesterninstitutes "Klösterle" in Ravensburg.

1954 trat ich in das Mädchengymnasium Ravensburg ein und belegte den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zug. Am 12.3.1964 bestand ich die Reifeprüfung.

Vom Sommer-Semester 1964 an studierte ich Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg. Am 11.2.1970 legte ich an derselben Universität das Staatsexamen mit Erfolg ab.

Seit 1.4.1970 arbeite ich als Medizinalassistentin an der Hals-Nasen-Ohren Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg.

Erlangen, den 22. April 1970

Inge Frohn

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990